

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238  
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,  
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL )

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP <del>58131978</del>	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,  
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and  
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,  
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,  
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.  
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3,  
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;  
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is  
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,  
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,  
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and  
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,  
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,  
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;  
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)  
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

Sj Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307/62		7043-4C	
A 61 K 31/34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405/12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/04		7431-4C ※	(全 21 頁)

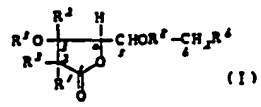
⑨アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

特 願 昭58-5144  
出 願 昭58(1983)1月13日  
優先権主張 ⑩1982年1月15日米国(US)  
⑪339344  
発 明 者 ギリー・エイ・コツベル  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・サンセツ

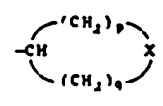
ト・レイン7823番地  
⑫出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナ・ポリス市イースト・マツカーティ・ストリート  
307番  
⑬代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名  
最終頁に続く

明 細 書

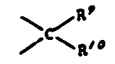
1. 発明の名称  
アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物  
2. 特許請求の範囲  
(1) 式(I)で表わされる化合物およびその変換上許容される塩。



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。  
R<sup>3</sup>はOH、NH<sub>2</sub>またはOR<sup>5</sup>を意味す。  
R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル、  
-CH<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)アルケニル、-CH<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)アルキニル、  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル  
(XはO、CO、S、NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、  
SO またはSO<sub>2</sub>を意味す)または



(Xは硫記と同意義であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、このR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アミノキシ、ニトロ、-CN、-SO<sub>2</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。  
R<sup>4</sup>はH、F、またはOR<sup>5</sup>を意味す。  
R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれH、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味すか、またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一様になつて式



(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルコキシ、ニトロ、CF<sub>3</sub>および(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル基を意味するか、

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し  $R^1$  および  $R^2$  の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5)  $R^1$  または  $R^2$  が  $(C_1-C_{12})$  アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6)  $R^1$  が  $OR^3$  で、 $R^2$  および  $R^3$  が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

(7)  $R^1$  が  $OR^3$  で、 $R^2$  と  $R^3$  が一緒になって式

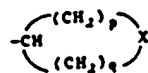


(式中、 $R^1$  および  $R^3$  は前記と同意義を及ぼす)で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

れていてもよい  $(C_1-C_{10})$  アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し  $R^1$  および  $R^2$  の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

$R^1$  は H または  $R^2$  を及ぼし、 $R^2$  は OH、 $OR^3$  または  $NH_2$  を及ぼす。但し、 $R^1$  が H 以外の場合は  $R^2$  は OH である。

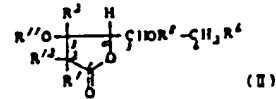
$R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ  $(C_1-C_{12})$  アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$  アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$  アルキル-X- $(C_1-C_{12})$  アルキル (X は O、CO、S、NH、N $(C_1-C_{12})$  アルキル、SO または  $SO_2$  を及ぼす) または



(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1 ~ 6 である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の  $R^1$  および  $R^2$  は非置換かまたは 1 個もしくは 2 個の Cl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$  アルコキシカル

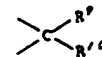
(6)  $R^1$  が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(2) 以下式 (II)



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 $R^3$  は H、F、または  $OR^3$  を及ぼす。

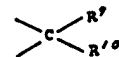
$R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ H、 $(C_1-C_{12})$  アルキル およびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または  $R^1$  および  $R^2$  が一緒になって式



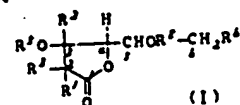
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$  アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$  および  $(C_1-C_2)$  アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

ボニル、フェノキシ、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$  アルコキシ、ニトロ、-CN、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ  $(C_1-C_2)$  アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式  $R^1Z$  または  $R^2Z$  (Z は同意義を及ぼし、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(b)  $R^1$  が H 以外であり、 $R^2$  が  $OR^3$  を及ぼし、 $R^1$  および  $R^3$  が一緒になって式



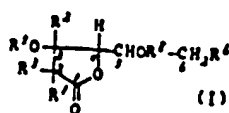
(式中、 $R^1$  および  $R^3$  は前記と同意義である) で表わされる基を及ぼす(II)式の化合物を加水分解して(I)式



(式中、 $R^1$  は OH、 $NH_2$  または  $OR^3$  を及ぼす。 $R^2$  は水素を及ぼす。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前記

1112458-131978 (3)

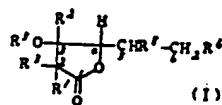
同置換である。但し、 $R^3$ は水素である。)  
で置換される化合物を得ることを特徴とする (I)  
式



(式中、 $R^1, R^2, R^3$ および $R^4$ は前記と同置換を  
表わし、 $R^5$ および $R^6$ はHと同置換を表わす。)  
で置換される化合物を製造する方法。

00  $R^5$ または $R^6$ が $(C_1-C_{12})$ アルキルである特許  
請求の範囲(II)記載の方法。

00 活性成分として (I) 式で置換される化合物お  
よびその製薬上許容される塩を、/個以上の製薬  
上許容される賦形剤または担体と共に含有する医  
薬組成物。

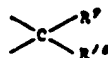


(式中、 $R^5$ および $R^6$ は共に水素を表わすか、また  
は、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\gamma$   $(C_1$   
 $-C_{12})$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選  
ばれた基で置換されていてもよい。

$R^4$ はH、F、または $OR^7$ を表わす。

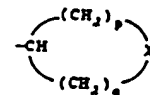
$R^5$ および $R^6$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキル  
およびベンジルから選ばれた基を表わすか、また  
は $R^5$ および $R^6$ が一連になつて式



(式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ、Hを表わすか、  
ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは  
2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_{12})$ アルコ  
キ、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_{12})$ アルキルから  
選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ  
れていてもよい $(C_1-C_{12})$ アルキル基を表わすか、  
または、置換されていてもよいフェニル(置換フ  
エニルは前記と同置換を表わす)を表わす。但し  
 $R^7$ および $R^8$ の少なくとも一方はHではない。)  
で置換される基を表わす。)

$R^7$ はOH、 $NH_2$ または $OR^9$ を表わす。

$R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、  
 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^{11})_n-Y-R^{10}$   
( $n$ は0から12、 $Y$ はO、Sまたは硫結合を表  
わす、 $R^{11}$ はHまたは $(C_1-C_{12})$ アルキルおよび  
 $R^{10}$ は $(C_1-C_{12})$ シクロアルキル、 $(C_1-C_{12})$ シ  
クロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、  
 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアリールを  
表わす)、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$   
アルキル-X- $(C_1-C_{12})$ アルキル( $X$ は  
O、CO、S、NH、N $(C_1-C_{12})$ アルキル、SOまたは  
 $SO_2$ を表わす)または



( $X$ は前記と同置換であり、 $p$ と $q$ の合計は1~  
6である)で置換される基から選ばれた基を表わ  
し、 $C$ の $R^5$ および $R^6$ は非置換または1個もしくは  
2個のC1、2、F、I、 $(C_1-C_{12})$ アルコキレカル  
ボニル、フェノキシ、CH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_{12})$ アルコ

3発明の詳細な説明

本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害活性を  
示す化合物に関する。

尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新  
しい血管が急増する現象は、腎臓増殖、糖尿病、  
肥満、ラクマチ性関節炎(パネス形成)など種  
々の疾病時にみられる。

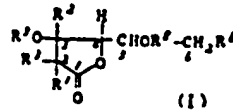
自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに  
幾つかの研究グループの手により軟骨から採取さ  
れており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(  
collagenase)などの種々の酵素を阻害することが  
分つている(T. H. Maugh II, "尿管形成阻害物質  
は多くの疾病を関連づけている" Science, 212:  
374-75(1978年))。また、軟骨の尿管形成  
阻害物質は、破骨細胞、骨吸収の役目を担う細胞  
の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形  
成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量し  
か入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

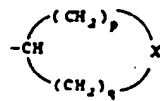
化合物が異量約量で提供されることが望ましい。

本発明は異量約量で提供される化合物を、より好しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は共に水素を、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 $R^3$ はOH、 $NH_2$ または $OR^5$ を表す。

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- $(C_1-C_{12})$ アルキル (XはO、CO、S、NH、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、SOまたは $SO_2$ を表す) または

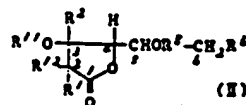


(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1-

ニルは前記と同意義を表す)を表す。但し $R^1$ および $R^2$ の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表す。)

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^3$ は前記と同意義である。 $R^{1'}$ はHまたは $R^1$  (前記で定義) を表し、 $R^{1'}$ はOH、 $OR^5$  (前記で定義) または $NH_2$ を表す。但し、 $R^{1'}$ がH以外の場合は $R^{1'}$ はOHである。)で表わされる化合物を、式 $R^2Z$ または $R^2Z$  (式中Zはチートレル、ノレルまたは炭酸ジアルキル類などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表し、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属置換アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

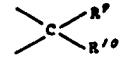
(b)  $R^{1'}$ がH以外であり、 $R^4$ が $OR^7$ を表し、 $R^3$

115538-131978 (4)

である) で表わされる基から選ばれた基を、 $C^1$ の $R^1$ および $R^2$ は非置換または/もしくは2個の $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ 、 $C_{12}$ アルコキシ、フェニル、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\gamma$ 、 $(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフルイリルから選ばれた基で置換されていてもよい。

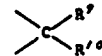
$R^4$ はH、F、または $OR^7$ を表す。

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表すか、または $R^1$ および $R^2$ が一緒になって式



(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ、Hを表すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_2)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されていてもよい $(C_1-C_{10})$ アルキル基を表すか、または、置換されていてもよいフェニル (置換フ

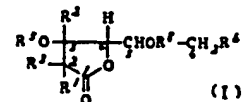
および $R^2$ が一緒になって式



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義である)

で表わされる基を表す (II) 式の化合物を酸加水分解して (I) 式で表わされる化合物 (但し $R^1$ および $R^2$ は水素を表す) を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、既述として用いる (I) 式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

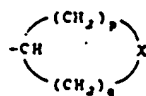


(式中、 $R^1$ および $R^2$ は共に水素を表すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^3$ はOH、 $NH_2$ または $OR^5$ を表す。

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^6)_n-Y-R^7$  ( $n$ は0から12、YはO、Sまたは単結合を表す。 $R^6$ はHまたは $(C_1-C_2)$ アルキルおよび

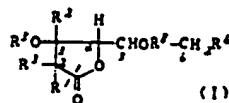
$R^{10}$ は $(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_6)$ シクロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアールを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $X-(C_1-C_{12})$ アルキル( $X$ はO、CO、S、NH、N( $C_1-C_2$ )アルキル、SOまたは $SO_2$ を意味する)または



( $X$ は前記と同意味であり、 $p$ と $q$ の合計は1〜6である)で置換される基から選ばれた基を意味し、 $C$ の $R^9$ および $R^{10}$ は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^4$ はH、F、または $OR^7$ を意味する。

$R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキル



(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

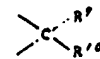
$R^7$ はOH、 $NH_2$ または $OR^6$ を意味する。

$R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH(R^{11}))_m-Y-R^{10}$ ( $m$ は0から12、 $Y$ はO、Sまたは硫結合を意味する、 $R^{11}$ はHまたは $(C_1-C_2)$ アルキルおよび $R^{10}$ は $(C_2-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_2-C_6)$ シクロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアールを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $X-(C_1-C_{12})$ アルキル( $X$ はO、CO、S、NH、N( $C_1-C_2$ )アルキル、SOまたは $SO_2$ を意味する)または

(以下余白)

119758-31978 (5)

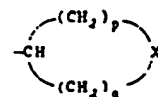
およびベンゾルから選ばれた基を意味するか、または $R^9$ および $R^{10}$ が一組になつて式



(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_2)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_{12})$ アルキル基を意味するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を意味する)を意味する。但し、 $R^9$ および $R^{10}$ の少なくとも一方はHではない。)で置換される基を意味する。]

本発明はまた、活性成分として(1)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

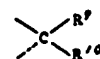
(以下余白)



( $X$ は前記と同意味であり、 $p$ と $q$ の合計は1〜6である)で置換される基から選ばれた基を意味し、 $C$ の $R^9$ および $R^{10}$ は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^4$ はH、F、または $OR^7$ を意味する。

$R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルおよびベンゾルから選ばれた基を意味するか、または $R^9$ および $R^{10}$ が一組になつて式



(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコ

、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_3)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_3)$ アルキル基を及ぼすかまたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を及ぼす)を及ぼす。但し $R^1$ および $R^2$ の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。]

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し $R^1$ がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 $R^1$ と $R^2$ が共に水素であり $R^3$ がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 $R^1$ が $NH_2$ 、 $R^3$ がOHを及ぼす化合物はスコルバイン酸(scorbaine acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 $R^1$ がHまたは $R^2$ を及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

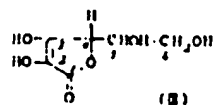
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノースの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノースの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノースの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロキシ-2,3-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後(III)式の化合物を称することにする。

(以下空白)

INSC53-131978 (6)

(III)式で表わされることがある。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-オキソヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-オキソヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

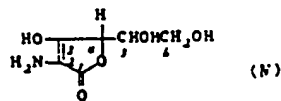
$C_6(R)C_2(R)$ -3-オキソヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-オキソヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-オキソヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-オキソ-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバイン酸およびイソスコルバイン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-オキソ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表わされ、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-オキソ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバイン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-オキソ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバイン酸

としても、2位と3位のヒドロキシ基とアルキル化剤との相対反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R'およびR''が共に水素である場合、R'とR''のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、2位と3位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルミルアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃～80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位のヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（ $\beta$ -アスコルビン酸モノエーテル）の置換反応が起こる場合は、（ $\beta$ -アスコルビン酸のモノアセトニド）（IV）式に於いて

でR'とR''が一緒になつて、（ $\beta$ -アスコルビン酸モノエーテル）を形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニド基を除去することにより特に純粋な形で得られ得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくアセトニド基を選択的に加水分解できる。

出発物質である（W）式で表わされるアキールおよびアセトニドは、ジメチルまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のメタノール（例へば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、セタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、環上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R'およびR''が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いて $\beta$ -ヒドロキシアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

#### 実施例1

$\beta$ -D-エーピブタル- $\beta$ -アスコルビン酸（化合物1）

$\beta$ -アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（10.2g）、ヨウ化エーピブタル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する $\beta$ -D-エーピブタル- $\beta$ -アスコルビン酸が沈殿するのでこれを採取し、母液にトルエン（500ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、溶液を真空中に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60（100目）をヘキサン（500ml）と混和して、3～4mmの厚さの層を、吸着したグラスウール性を持つガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して濃密に充填し、更に2～4mm厚さの層を敷いた。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈殿乾燥混合物をヘキサンと混和し、この溶液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が濃密に結まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15～20分間放置した。最後に、層状の砂（3～4mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1：1溶液（8ml）をカラムに通じたが、所望の $\beta$ -アスコルビン酸モノエーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3：1溶液（4ml）を層状としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが

出した。母核を推定せると、3-0-0-ブチル-0-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 54.72; H, 6.94

実測値: C, 54.65; H, 6.73

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 143, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-0-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-0-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-0-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 6.61; F, 6.68

実測値: C, 55.07; H, 6.62; F, 6.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1,0-カルボキシ-0-デシル)-

0-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 7.83

実測値: C, 56.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-0-ペンタデシル-0-アスコルビン

酸 (化合物9)

収量=0-アスコルビン酸/5.29から3.69

2,3-ジ-(0-0-ペンタデシル)-0-ア

スコルビン酸 (化合物10): [モノエタール体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.249

3-0-(2-プロモエトキシエチル)-0-

アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物12)

計算値: C, 56.53; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-0-0-デシル-0-アスコルビン酸 (化合物13)

収量=0-アスコルビン酸/3.09から2.1839

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 143, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-0-アスコルビン酸 (化合物14)

収量=0-アスコルビン酸/2.69から2.9869

計算値: C, 48.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値: C, 48.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa=1.050

3-0-(3-フルオロベンジル)-0-アスコルビン酸 (化合物15)

収量=0-アスコルビン酸/2.339から4.1949

計算値: C, 36.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 36.44; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-0-アスコルビン酸 (化合物16)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(2-フタルイミドエチル)-0-アスコルビン酸 (化合物17)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(0-ヘキサデシル-0-アスコルビン酸 (化合物18)

計算値: C, 66.97; H, 10.07; O, 2.197

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa=1.110

赤外線スペクトル: 1750, 1695, 1680 cm<sup>-1</sup>

2,3-ジ-(0-0-ヘキサデシル)-0-ア

1-アスコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C. 73.03; H. 11.61; O. 15.36

実測値: C. 72.72; H. 11.88; O. 15.07

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定による基盤し

3-O- $\alpha$ -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 14)

計算値: C. 66.63; H. 10.21

実測値: C. 66.37; H. 9.93

赤外線スペクトル:  $\nu$  1760, 1710, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン).

354, 177, 116, 97

3-O- $\alpha$ -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C. 67.26; H. 10.35

実測値: C. 67.42; H. 10.37

赤外線スペクトル:  $\nu$  1757, 1705, 1690  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン).

2,3- $\alpha$ - $\alpha$ -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン).  
240, 147, 123, 89

3-O-( $\alpha$ -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.36, 150.09, 132.62,

132.82, 122.33, 122.42, 119.73, 74.63,

71.06, 62.58, 61.82

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C. 50.31; H. 3.72; F. 17.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 17.00

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン).

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.32, 149.94, 119.83, 74.66

71.14, 62.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

113058-131978 (14)

計算値: C. 74.07; H. 11.84

実測値: C. 74.34; H. 12.07

赤外線スペクトル:  $\nu$  1770, 1680  $\text{cm}^{-1}$

3-O- $\alpha$ -アイソシル-L-アスコルビン酸

(化合物 19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1705, 1758,  
3436  $\text{cm}^{-1}$

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化

合物 20)

計算値: C. 52.65; H. 5.30

実測値: C. 52.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン).

228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル:  $\nu$  1760, 1695  $\text{cm}^{-1}$

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1690, 1680  $\text{cm}^{-1}$

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1685, 1675  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イ  
オン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C. 61.22; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イ  
オン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- $\alpha$ -オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C. 67.3; H. 10.4

実測値: C. 67.1; H. 10.4

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1753, 2840,  
2905  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定:  $pK_a = 11.00$   
3-O- $\alpha$ -イソクサデルムイノアスコルビン酸  
(化合物27)

計算値: C. 67.3; H. 10.4  
実測値: C. 66.8; H. 9.3  
測定:  $pK_a = 11.60$   
マス・スペクトル: 428 (分子イオン)  
赤外線スペクトル:  $1695, 1735, 2840, 2903 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(2-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)

計算値: C. 60.0; H. 5.8; O. 34.2  
実測値: C. 59.9; H. 5.5; O. 34.1  
測定:  $pK_a = 10.78$   
マス・スペクトル:  $M^+ = 280$   
赤外線スペクトル:  $1685, 1730, 3370 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(3-メチルアノプロール)-3-O- $\alpha$ -イソクサデルム-L-アスコルビン酸  
塩酸塩 (化合物29)

計算値: C. 63.3; H. 10.2; N. 2.5;

11258-131978 (12)

C. 64.4

実測値: C. 63.0; H. 10.3; N. 2.6;

C. 66.6

赤外線スペクトル:  $1762, 1675 \text{ cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物30)

赤外線スペクトル:  $1690, 1760 \text{ cm}^{-1}$

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

#### 実施例2

3-O- $\alpha$ -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), 5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (15 g), ナトリウムメトキシド (3.24 g) およびヨウ化n-ブチル (105 g) で反応液を調製した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

計算値: C. 52.6; H. 5.63

実測値: C. 52.3; H. 5.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 ( $M^+$ ), 281, 247, 223, 174, 18

#### 実施例3

3-O- $\alpha$ -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O- $\alpha$ -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に生成物のおよそ50~60%が残っていることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- $\alpha$ -ブチル-L-アスコルビン酸への交換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の $\alpha$ -ブチルエチルを含む帯をプレパラティブ・プレートから取り出し、同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- $\alpha$ -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 554 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 39, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

所およびその他の物理化学的測定法により、実例  
例1の生成物が純粋な形で得られたことが分つた。

#### 実例2

##### 5,6-O-ベンゾリジン-2-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(8.2g)をアセトニトリン  
(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)  
をつつくり加え、得られた混合液を1時間攪  
拌した。次に、ベンゾアルデヒド(100ml、  
10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、  
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル  
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け  
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し  
た木炭で処理し、セルローズでろ過した。母液を  
濃縮すると、5,6-O-ベンゾリジン-2-アスコ  
ルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセトニトリンとし

114658-131778 (13)

ては次の様なものが得られる。

##### 5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-2-アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル:  $\nu$  3238, 1733, 1664 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル:  $M^+$  = 278

##### 5,6-O-クラングレンリジン-2-アスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1665, 1750, 2840, 2920 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 4.48

マス・スペクトル:  $M^+$  = 327

#### 実例3

##### 5,6-O-(1-ノルタルエチリデン)-2-アスコルビン酸(化合物36)

2-アスコルビン酸(8.8g)とアセト  
(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセ  
(500ml)で反応液を濃縮し、常温で1時間  
攪拌して、トルエン-ノルタル(1:1)層液を

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗淨した。  
洗淨物(600ml)を採取し、層液を真空除去し  
た。アセトニトリンを加え、固形生成物を採取した。こ  
の結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-  
ノルタルエチリデン)-2-アスコルビン酸を回収  
した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状  
は以下の如くであった。

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1760, 3000, 3250 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 216( $M^+$ ), 201

上記の方法に従って、以下のケタールが調製さ  
れる。

##### 5,6-O-(1-クロロノルタルエチリデン)- 2-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 42.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 42.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定:  $pK_a$  = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 250( $M^+$ ), 201

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1770, 3000

3300 $\text{cm}^{-1}$

##### 5,6-O-(1-ペンシル-2-フェニルエチ リデン)-2-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1660, 1740 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 4.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下省略)

実施例6

3-0-0-0-オクタゲル-56-0-(1-ノ  
ノタルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化

物39)の調製  
56-0-(1-ノタルエチリデン)-L-ア  
スコルビン酸(30g)、ナトリウムノタレート  
(3g)、臭化0-オクタゲル(30g)を  
およびDMF(400ml)で調製した反応液を常  
温で約5日間攪拌した。水および酢酸エチルを加  
え、酢酸エチル層を分離して、その層に含まれる  
所望の3-0-0-オクタゲルエーテルを蒸留  
例1の方法で調製した。クロマトグラフィー後、  
調製した3-0-0-オクタゲル-56-0-  
(1-ノタルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(約4.2g)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1760, 2870,  
2930 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $\text{pKa} = 1.4$

測定:  $\text{pKa} = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-0-(2-エトキシエチル)-56-0-  
(1-ノタルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物43)

測定:  $\text{pKa} = 1.03$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル:  $\nu$  1695, 1765, 2990 $\text{cm}^{-1}$

3-0-(2-ブロモエトキシエチル)-56-  
0-(1-ノタルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物44)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定:  $\text{pKa} = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770, 3010,  
3300 $\text{cm}^{-1}$

2,3-ジ-0-0-オクタゲル-56-0-  
(1-ノタルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物45)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のアターム酸として  
は次のようなものが挙げられる。

3-0-(2,3-ジノタルエチリデン)-5  
6-0-(1-ノタルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物40)

測定:  $\text{pKa} = 1.039$

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1750, 3340 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-0-(2-フタルイ(ドエチル)-56-  
0-(1-ノタルエチリデン)-L-アスコル  
ビン酸 (化合物41)

測定:  $\text{pKa} = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 3220 $\text{cm}^{-1}$

3-0-(エトキシカルボニルノタル)-56  
-0-(1-ノタルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物42)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1760, 3000,  
3340 $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 ( $\text{M}^+$ )

34-ビス-0-(4-シアノベンジル)-56  
-0-(1-ノタルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1750, 2260,  
3000 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-0-(4-フルオロベンジル)-  
56-0-(1-ノタルエチリデン)-L-ア  
スコルビン酸 (化合物47)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1765, 2905,  
2940, 3005, 3065 $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-0-(4-ニトロベンジル)-56-0-  
(1-ノタルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物48)

測定:  $\text{pKa} = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770, 3360,  
 3420 $\text{cm}^{-1}$   
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-  
0-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビ  
ン酸 (化合物49)  
 計算値: C, 61.7; H, 6.3  
 実測値: C, 59.9; H, 5.7  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1780, 3380,  
 3420 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pKa} = 10.7$   
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335  
3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-  
クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物50)  
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 7.1  
 実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 12.0; Cl, 7.3  
 測定:  $\text{pKa} = 9.0$   
 マス・スペクトル・ピーク: 302, 453  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1775, 2860,

2940, 3040 $\text{cm}^{-1}$   
3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-  
ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化  
合物51)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 2870,  
 2940 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pKa} = 10.9$   
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411  
2,3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-  
(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物52)  
 測定: 測定する基無し  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1770, 2885,  
 2940 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621  
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-  
(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン  
酸 (化合物53)  
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9  
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1760, 3320 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309  
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,  
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物54)  
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431  
 測定: 測定する基無し  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1780, 3250,  
 2910, 3000 $\text{cm}^{-1}$   
2,3-ビス-O-(3-ノルチルベンジル)-5,  
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物55)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1780, 2950,  
 3020 $\text{cm}^{-1}$   
 測定: 測定する基無し  
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409  
3-O-(11-ヒドロキシウンデシル)-5,  
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸 (化合物56)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 2940,

3340 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pKa} = 10.79$   
 マス・スペクトル:  $\text{M}^+$  387  
3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-  
ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (  
化合物57)  
 測定:  $\text{pKa} = 10.40$   
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1765, 3000,  
 3315 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282  
3-O-ノルチル-5,6-O-(1-ノルチルエ  
チリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-  
 4.5 (多重線, 7H)  
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルチル  
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  0.82 (3-重線, 3H), 1.3-1.5 (多

3-O- $\alpha$ -ヘキサシル- $\beta$ -D-0-(1-メチル  
エタリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物  
60)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1770, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O- $\alpha$ -デシル- $\beta$ -D-0-(1-メチル  
エタリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 336, 343  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-(2-ノトキシエチル)- $\beta$ -D-0-(1-メチル  
エタリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物62)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  1.3-1.4 (2-重線, 6H), 2.38 (一重線, 3H), 3.6-4.72 (多重線, 8H)

実験例2

2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(694mg)を得た。収率: 62%。

計算値: C, 74.99; H, 9.45

実測値: C, 74.03; H, 9.63

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.35 (一重線, 3H), 5.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク:  $m/z$  490 ( $\text{M}^+$ ), 452, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル:  $\nu$  1761, 1672 $\text{cm}^{-1}$

試験は(成長過程の一環として)血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に脈管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの脈管形成因子阻害作用を及ぼす1つの方法は次の試験方法によるものである。

L-アスコルビン酸 (化合物63) の調製

3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル-L-アスコルビン酸(694mg)を無水DMF(75ml)に溶解した。この溶液を、脱気脱泡器、脱酸素の管および攪拌用漏斗を装備した300ml容の3口付丸底フラスコに入れたNaH(2.45g(1mmol))の無水DMF(100ml)溶液に、常温で過剰量脱気中につけりと加えた。反応液を25分間( $\text{H}_2$ の発生が止まるまで)攪拌すると、3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル-L-アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295g)の無水DMF(20ml)溶液を加え、室温で約50分間攪拌した。反応温度を50℃まで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム塩和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶解剤として酢酸エチル・トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロ

脈管形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌(Morris hepatoma)から調製する。このペレットを15%フィコル(Ficoll)(7-8ml)で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの注射による染色の濃率に対して8-10本の閉鎖血管(closed vessels)が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の量を、誘起される閉鎖血管の数が8-10本の閉鎖血管内になるように高低させて調整する。

次に、体重20-22gの15SPF/ND4系統性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹ずつの3群に分ける。第1群には、15%フィコルで希釈したライソゾームミトコンドリア調製液(0.20cc)を体腔に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準溶液に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

川258-131978 (17)

$$\text{溶解率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{片数})}{100 \times (\text{溶解後片数})}\right) \times 100$$

〔式中、10とは溶解血管の平均数を表す〕

下記の例1、例2、例3及び試験結果を示す。

例1は(1)式においてR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が共にHである化合物に關し、例2はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とでノノメルエナリデン基を形成する化合物に關し、例3及例4はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とがベンジリデン基その他の基を有する化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-0-0-0-オクタシレン-5-0-0-1-ノノメルエナリデン)-シ-アスコルビン酸の、溶解による溶解形成を阻害する作用について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を同表に示す。

(以下余白)

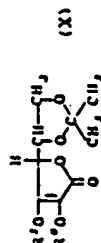
と用になる用量とで溶解試験を行なう。例2のワックスには、フィコで充實したライソゾーム-ミトコンドリア懸濁液(0.2cc)を試験に皮下注射し、尾端(0.5cc)のみを腹腔内投与する。ワックスを24時間後に摘出し、ワックスを各々別毛した方を上にして解剖台の上に腹向きに置く。ワックスの皮膚を腹面(flat)から背中にかけて真一文字に切り、背中の後端から両端に背中にかけて切る。皮膚を背に貼って切り、およそノノメルエナリデンの切片が得られるようにする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に接したライソゾーム-ミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を穏やかに平にし、両端用解剖鏡を用いてライソゾーム-ミトコンドリア注入部分の周りの組織血管を観察し、その数を計測する。組織血管の数を観察すると、組織血管の溶解を全て同じにする(ノノメルエナリデン)。各々の群の組織血管の数の平均を算出する。そして、下式から溶解率(%)を計算する。

例1



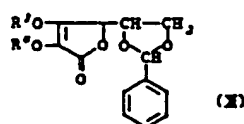
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	平均溶解率(%)	溶解血管数(個/片)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	36	150-300
3	4-クロロベンジル	H	39	25-300
4	3-プロピルベンジル	H	74	300
7	3-フルオロベンジル	H	32	25
8	10-クロロステレン-3-ニル	H	41	25
9	4-ベンジル	H	50	300
10	4-ベンジル	4-ベンジル	38	25-300
11	3-プロピルエチル	H	36	300
12	3-フェニルプロピル	H	68	300
13	2-フェニルエチル	H	55	300
14	4-ヘキシル	H	31	25
15	4-ヘキシル	4-ヘキシル	13	25-150
17	4-クロロベンジル	H	82	25-300
18	4-クロロベンジル	4-クロロベンジル	32	25
21	3-クロロベンジル	H	41	25
22	4-クロロベンジル	H	36	25-300
23	3-トリクロロメチルベンジル	H	53	25-300
24	3-クロロベンジル	H	54	25
25	2,3-ジクロロベンジル	H	47	25-300
26	2,4-ジクロロベンジル	H	55	25

表 2 表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	平均阻移率(%)	阻移量(μg/4g)
36	H	H	H	48	10
37	n-オクタゲル	H	H	38-62	23-100
41	2-フェルリル	H	H	30	120
42	2-フェルリル	H	H	12	10
44	2-プロモエトキレチル	H	H	71	340
45	n-オクタゲル	H	n-オクタゲル	18-85	25
46	n-オクタゲル	H	n-オクタゲル	47-82	23-150
47	n-オクタゲル	H	n-オクタゲル	43	325
48	n-オクタゲル	H	n-オクタゲル	42-85	150
49	3-フェルリル	H	H	36	150
51	n-オクタゲル	H	H	15-85	23-150
52	n-オクタゲル	H	n-オクタゲル	15-85	23-150
53	3-フェルリル	H	H	37-82	25
54	n-オクタゲル	H	n-オクタゲル	36-91	25
56	11-ヒドロキレチル	H	H	47	150
57	n-オクタゲル	H	H	37-72	325-150
58	1-フェルリル	H	H	15	10
59	n-オクタゲル	H	H	40	10
60	n-オクタゲル	H	H	41	10
61	n-オクタゲル	H	H	48	10
62	2-フェルリル	H	H	28	10-340

表 3 表



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	阻移率(%)
n-ブチル	H	60
2-プロトキレチル	H	31

※ 150μg/4g 阻移内投与

表 4 表

3-O-n-オクタゲル-5,6-O-(1-n-ナセチリゲン)-L-アスコルビン酸の阻移

阻移内投与量(μg/4g)	阻移率(%)
240	71.78 = 74.5
120	66.78, 73.71 = 72.5
60	72.50 = 62.5
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は阻移が生じる順の原形形成阻移剤としても効果があることを見出した。この阻移阻性は、阻移が起る易く化学療法剤にはあまり反応しないマリソン錠(M/O9)塩(Melissan long (M/O9) capsules)を用いた人工阻移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

#### マリソン錠阻移検定

マリソン錠(M/O9)塩は、商業生産子のB.A. LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この阻移系はノイソン・リサーチ・インスティテュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass)の阻移バンクから入手した。阻移阻移の研究に際しては、皮下で生育した阻移を無菌的に扱い、はさみで少片に切り取り、僅やかに室温でトリプシン処理すると、均一な阻移阻移量が得られる。これをBPMI-1640細胞(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD)に接種する。成長したM/O9細胞はトリパン・ブルー排除法(Trypan blue exclusion)により決定し、

腫瘍の測定は血球計 (hemacytometer) により決定する。細胞の数は培養 / 皿あたり成島細胞 /  $\times 10^3$  個に換算する。M/O<sub>9</sub>細胞は正常な雄性 BALB/C マウスに移植注射する。接種量はマウス / 匹当り  $0.2 \text{ ml}$  ( $2 \times 10^6$  個の細胞) である。腫瘍細胞を接種する 2 日前に任意に / 0 匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には被検薬 ( $0.5 \text{ ml}$ ) を腹腔注射した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸に関する試験結果を同表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第 1 カラムは被検薬剤を、第 2 および第 3 カラムは 30 日目または 40 日目の群当りの両方の数 (± 標準偏差) を示す。

(以下余白)

表 6 表	
処置薬剤 <sup>*)</sup>	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)
	16 日目
エマルホア (対照)	49.8±10.4
アスコルビン酸 (100mg/kg)	33.8±9.6
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 (30mg/kg)	107±3.4
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 (100mg/kg)	130±1.1

\*) 薬剤は全て 0 日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける  $LD_{50}$  は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

腺管形成または血管新生に関する 2 番目の実験は、分化した腫瘍が非分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基づくものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の脱毛

表 7 表	
処置薬剤	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)
	30 日目      40 日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	15.8±4.6      20.6±1.8
サイトキサン (30mg/kg) <sup>*)</sup>	2.4±1.3      ---
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 (35mg/kg)	1.8±1.2      1.6±1.3
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 (35mg/kg) + サイトキサン (30mg/kg)	1.6±0.6      局注

\*) サイトキサンは 12 日目から 4 日間に腹腔内投与した。

上記の実験における前転移の成長率と数は通常以下であつた。もつと速く発達する群の両方について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。最も安にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被検薬剤を (ICFA 投与の 30 分前に)、ICFA (incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはつよりさせる。被検薬剤を投与しその 30 分後に ICFA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なつたのち、はつよりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の間で 4 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ×幅/2) を測る。非分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸 (10~300mg) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その発現を 4~7 日まで遅らせた。ICFA ( $0.5 \text{ cc}$ ) もそれぞれのラットに 1 日 / 回 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の腺管形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン凝固測定法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラヴィツァとニニ

11月25日 58-131978 (20)

メ (Streitwies and Miami) (Biochemistry, 10, 1903  
[1971]) の方法で牛の新鮮軟骨から単離する。  
このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20℃ で  
保存した。タイプⅡのコラーゲン層を 2g/4ml  
の濃度まで希釈し、等量の不完全なフォロインドの  
アジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラ  
ーゲン (約 0.5g) を含む乳濁液を 6 匹の生れ  
つきのルイス雄ラット (Charles River Breeders,  
170-2001) の、背中のいろいろな場所に、皮  
内注射する。炎症応答を評価するための試験期間  
中 / 週間に 3 回それぞれのラットの投与容量を調  
定して記録する。動物には被検薬剤を、1 週間に  
5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養  
で、カルボキシメチルセルローズに懸濁して与え  
る。本試験の終わり (28 または 30 日目) に、  
動物の血漿を心臓穿刺により抜き取り、血清中の  
抗タイプⅡのコラーゲン抗体の濃度を、ヌズヅ  
ヌズヌズヌズヌズヌズヌズヌズヌズヌズヌズ  
を定量化させるグルタルアルデヒド過酸化酵素法  
(Averbach et al., Immunohistochemistry, 6, 47 [1969]).

Andropoulos et al., *Arch Rheum.*, 19, 613 (1976) を用いた受動的血球凝集反応性により区別する。タイプⅡのコラーゲンに対する凝結反応または凝結促進反応はラジオイソトプ・イヤー・インデックス・アブマイ (radioisotope ear index assay) [Quasthoff, *Immunology*, 33, 561, (1977)] により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および薬剤の効果は、それぞれの群から 2-3 区選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICF だけを注射した。

上記の方法に従つて行なつたある実験においては、 $\gamma$ -O- $\gamma$ -オクタデシル- $\epsilon$ -O-( $\gamma$ -メチルステリジン)-L-アスコルビン酸および $\gamma$ -O- $\gamma$ -オクタデシル-L-アスコルビン酸を被膜薬剤とし、経口的に用量50mg/毎を投与した。前者の化合物はタイプⅡのコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約50%抑制し、後者の化合物は後肢重量をICFA処置ラット

( 陰性対照 ) の場合に比して實質的に変えることはなかつた。3-0-0-0-オクタデシル-1-アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後投容量は、タイプⅡのコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット ( 陽性対照 ) に比して、90 ~ 100% 低くなつた。3-0-0-0-オクタデシル-5,6-0-0-(1-ノルメチチリゲン)-1-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後投容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0-0-オクタゲル-1-アスコルビン酸をもつて低用量で用いた場合、125mg/1gでは投与量を約25%軽減させ、125mg/1gでは投与量は対照と差がなかった。

2,3-ビス-0-( $\alpha$ -オクタデシル)-L-アスコルビン酸を用量/2.5および2.5 $\mu$ /kgで用いても浸透性を軽減させる(33~67%)。3-0-( $\alpha$ -トリファルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸を2.5 $\mu$ /kgで用いても、浸透性はICFA対照の場合と実質的に同じであつ

5.

次に掲げる化合物は、用量 5mg/羽を経口投与したときタイプⅡのコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を實質的に軽減させた。3-O- $\alpha$ -ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-O-ビス(4-シアノベンジル)- $\gamma$ - $\gamma$ -(ノノテルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-O-(4-シアノブチル)- $\gamma$ - $\gamma$ -(ノノテルエチリデン)-L-アスコルビン酸および $\gamma$ - $\gamma$ -(ノノ-ゲシルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を眼害形成阻害剤として利用する際には、経口的にも経皮的にも投与してよいが、経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1)式の化合物の量を、 $\pi$  以上の汎用される製薬上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、 $\pi$  カプセル中に $\pi$  用量またはその数分の $\pi$  を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、黒物、デンプン、所沢粉およびその他の所望に応じた製薬上許容される賦形剤の混合物を、活性成

112638-131978 (21)

分をそれぞれが100~300ppm含むように錠剤に打錠する。錠剤には、1用量より少量か数分の1量を用いる場合は、割錠をつけること。片頭痛投与用には、薬物を片頭痛または頭痛薬として受与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、膜管形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の実用量は、哺乳動物の体重当り10~100mg/kgの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リッ・アンド・カンパニー  
代理人 弁護士 岩崎 光雄

第1頁の続き

Int. Cl. <sup>1</sup>	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407:04		—
307:00		7043-4C
317:00 )		7432-4C
(C 07 D 405:12		—
307:00		7043-4C
209:00 )		6807-4C
(C 07 D 405:14		—
307:00		7043-4C
317:00		7432-4C
209:00 )		6807-4C

①発明者 ラッセル・エル・バートン  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ペルーガ  
・レイン・アプト1-B3475番地

②発明者 ジェス・アール・ビユーリー  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ホイト・  
アベニュー4306番地

③発明者 ステファエン・エル・ブリッグス  
アメリカ合衆国インディアナ州  
クレイトン・ルーラル・ルート  
#1ボックス483

④発明者 ジョセフ・ダブリュ・バートン  
アメリカ合衆国インディアナ州  
グリーンフィールド・アール・  
アール#4ボックス360